

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : A61B 5/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/04704 (43) Date de publication internationale: 18 avril 1991 (18.04.91)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP90/01678</p> <p>(22) Date de dépôt international: 5 octobre 1990 (05.10.90)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 8913069 6 octobre 1989 (06.10.89) FR</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: NEFTEL, Frédéric [FR/FR]; 1, rue des Ecouffes, F-75004 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: VUILLE, Roman, Ph., D.; Case Postale 446, CH-1001 Lausanne (CH).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), SU, US.</p>			
<p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>			
<p>(54) Title: IMPLANTABLE DEVICE FOR MEASURING GLUCOSE LEVELS</p> <p>(54) Titre: DISPOSITIF IMPLANTABLE D'EVALUATION DU TAUX DE GLUCOSE</p>			
<img alt="Technical drawing of an implantable device for measuring glucose levels. The drawing shows a cross-section of the device (A) and a side view (B). The device consists of a central vertical column with various components labeled with numbers. Labels include: 10, 20, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 51, 52, 53, 61, 81, 82, 83, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825,			

(57) Abrégé L'invention concerne un dispositif implantable permettant une évaluation précise du taux de glucose sanguin. Le principe, selon l'invention, consiste à mesurer de façon précise et durable la valeur de la pression osmotique due au glucose dans un territoire interstitiel à l'aide d'un dispositif implanté de très faible encombrement comprenant deux chambres de mesures constituées chacune d'une chambre de mesure interne (41), isolée du milieu environnant par une membrane hémiperméable au glucose (20) pour la première chambre de mesure et une membrane perméable au glucose (20) et imperméable aux molécules plus grosses que le glucose pour la deuxième chambre de mesures, en rapport avec un capteur de pression (10, 11, 12, 53) pour chacune des deux chambres de mesures, relié à un système électronique permettant d'informer le milieu extérieur à l'organisme de la valeur de la pression mesurée dans chacune des deux chambres de mesures et, par conséquent, du taux de glucose. Le capteur de pression peut, notamment, être en silicium usiné par procédé photolithographique et, couplé à une self (L), réaliser un circuit pas-sif résonant de type LC à condensateur variable en fonction de la pression. Il suffit, dès lors, d'interroger le capteur depuis l'extérieur par un oscillateur variable couplé magnétiquement pour connaître, avec précision, la valeur de la pression osmotique régnant dans chacune des deux chambres de mesures et, par différence, le taux de glucose.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MC	Monaco
AU	Australie	FI	Finlande	MG	Madagascar
BB	Barbade	FR	France	ML	Mali
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Fasso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	HU	Hongrie	NO	Norvège
BR	Brésil	IT	Italie	PL	Pologne
CA	Canada	JP	Japon	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DK	Danemark			TG	Togo
				US	Etats-Unis d'Amérique

DISPOSITIF IMPLANTABLE D'EVALUATION DU TAUX DE GLUCOSE

La présente invention se rapporte au domaine des dispositifs médicaux et, plus particulièrement, à un dispositif implantable permettant une évaluation précise et simple du taux de glucose sanguin d'un individu.

5 On connaît aujourd'hui les problèmes liés à la détermination du taux de glucose sanguin chez le diabétique, notamment par l'aspect contraignant et agressif des méthodes utilisées. Il peut s'agir, par exemple, de prélever 2 à 3 fois par jour une goutte de sang à l'extrémité d'un doigt que l'on place sur un "glucomètre" et qui donne 10 un résultat précis très rapidement mais qui, à terme, laisse des séquelles importantes. Il peut également s'agir d'une électrode sous-cutanée, reliée à l'extérieur par des connections électriques, qui peut rester 3 à 7 jours en place mais qui nécessite des précautions importantes d'asepsie et représente une gène permanente pour le 15 patient.

Pourtant, une mesure précise du taux de glucose sanguin est indispensable à un bon équilibrage des doses d'insuline à administrer à chaque repas. A défaut, le malade s'expose à des risques importants. Parmi les risques à court terme figurent 20 l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie pouvant aller jusqu'au coma et, plus encore parmi les risques à long terme, tous les problèmes d'artériopathie périphérique (artériosclérose oblitérante) pouvant conduire à la cécité ou à une amputation des extrémités. Confrontés à ces problèmes graves, les diabétiques ont appris à ajuster les 25 doses d'insuline par des mesures répétées du taux de glucose et à établir un rythme alimentaire et physique strict. C'est dire l'importance et la répercussion pour ces malades des conditions d'évaluation du taux de glucose sanguin.

30 L'invention a pour but de permettre une évaluation précise du taux de glucose sanguin d'un individu, par une méthode non agressive et à travers un dispositif de très faible encombrement qui est implanté, par exemple, en territoire sous-cutané.

On sait qu'il existe une très bonne correspondance entre le taux de glucose sanguin et le taux de glucose interstitiel régnant, par exemple, dans le territoire sous-cutané. En effet, le glucose diffuse librement à travers les vaisseaux jusque dans le territoire interstitiel.

5 On sait également que les modifications essentielles de composition du liquide interstitiel sont liées à une modification d'un nombre limité de substances, dont le glucose. Parmi ces substances et pour un encombrement spatial de l'ordre de celui de la molécule de glucose (environ 0,8nm), c'est le glucose qui varie de façon la plus 10 significative. C'est pourquoi, une mesure sélective de la pression osmotique dûe aux molécules ayant un encombrement spatial équivalent à celui du glucose reflète-t-il, de façon assez précise, la pression osmotique du glucose dans ce territoire et, par conséquent, le taux de glucose sanguin. Ce type de mesure peut naturellement 15 s'effectuer dans n'importe quel compartiment en équilibre glucosique avec le compartiment sanguin (par exemple le territoire sous-cutané ou la cavité péritonéale).

Certains auteurs ont pu prétendre à la détermination du taux de glucose par la seule mesure de la pression osmotique exercée par 20 l'ensemble des molécules ayant un encombrement spatial supérieur à celui du glucose, une telle mesure étant effectuée à l'aide d'une membrane hémipermeable au glucose. On peut noter, en particulier, le brevet américain N° 4.538.616 de Robert Rogoff qui décrit un tel système. Néanmoins, il convient de noter que des variations de 25 l'hydratation du patient, ou plus encore de certains acides aminés, pour ne prendre que quelques exemples, peuvent être la cause d'une variation importante de la pression osmotique de l'individu et, dans l'approche décrite, conduire à une erreur d'interprétation dont les conséquences peuvent être extrêmement graves pour le patient.

30 Le principe, selon l'invention, consiste à mesurer de façon précise, dans un territoire interstitiel, la valeur absolue - ou les variations - de la pression osmotique dûe aux molécules ayant un encombrement spatial équivalent à celui du glucose à l'aide d'un dispositif implanté de très faible encombrement. Une telle mesure 35 pouvant s'effectuer dans tout territoire ou compartiment en équilibre glucosique avec le compartiment vasculaire. De la valeur mesurée, on déduit la pression osmotique dûe au glucose et, par conséquent, le taux de glucose circulant.

On connaît déjà, aujourd'hui, de nombreux dispositifs miniaturisés de mesure de pression en silicium, utilisant les techniques d'usinage par photolithographie. Un capteur de pression selon de telles techniques pourrait être avantageusement utilisé

5 étant donné son très faible encombrement final (quelques mm² sur moins d'un mm d'épaisseur). En particulier, les caractéristiques de sensibilité obtenues sont tout à fait compatibles avec les variations de pression à mesurer qui sont de l'ordre de quelques millimètres de mercure.

10 On connaît également différents types de membranes ayant une perforation précise permettant de laisser passer l'eau, les ions, les lactates, mais pas le glucose. De telles membranes sont dites hémiperméables au glucose. Le diamètre des perforations est, dans ce cas, compris environ entre environ 0,6nm et 0,74nm.

15 On connaît également des membranes dont les perforations sont supérieures à la taille de la molécule de glucose et qui permettent le passage du glucose. Si on choisit une telle membrane avec des perforation ayant un diamètre de l'ordre de 0,9nm, on peut réaliser une membrane dite perméable limite au glucose.

20 On connaît également des revêtements biocompatibles qui sont perméables au glucose et à de nombreuses molécules, mais imperméables aux cellules. De tels revêtements, tels le polymère d'acide perfluoro-sulfonique (Nafion[®] de Du Pont de Nemours) présentent l'avantage de ne pas s'obstruer après plusieurs années

25 en territoire interstitiel et de ne pas être rejetés par l'organisme. Un tel revêtement peut, par conséquent, avantageusement être utilisé comme membrane de protection biocompatible.

L'invention consiste à réaliser un ensemble de deux chambres de mesures constituées par:

30 - d'une part une première chambre de mesure de pression osmotique directement en contact avec un premier capteur de pression et séparée du milieu interstitiel par une membrane hémiperméable au glucose, la dite membrane étant séparée du milieu interstitiel par une membrane de protection biocompatible;

- d'autre part une deuxième chambre de mesure de pression osmotique directement en contact avec un deuxième capteur de pression et séparée du milieu interstitiel par une membrane perméable limite au glucose, la dite membrane étant également 5 séparée du milieu interstitiel par une membrane de protection biocompatible.

Le dispositif selon l'invention permet de mesurer une pression osmotique absolue, ou des différences de pression osmotique, relativement aux molécules d'un encombrement équivalent à celui du 10 glucose de façon précise. Un couplage des deux capteurs de pression à un système électronique permet de communiquer les valeurs mesurées à un récepteur situé à l'extérieur de l'individu. Un tel système électronique peut être, notamment, un système passif de type résonnant LC à fréquence variable, répondant à un signal Radio 15 Fréquence émis depuis l'extérieur. Dans ce cas, le système électronique ne nécessite pas de source d'énergie et peut donc rester implanté à très long terme. Un tel type de détecteur de pression résonant est décrit par l'équipe suédoise de l'Institut de Technologie d'Uppsala pour un capteur de pression intra-oculaire, présenté au 20 congrès "Transducer 89" à Montreux en Suisse le 26 juin 1989 (Ylbva Bäcklund, Lars Rosengren et Bertril Hök de l'Institut de Technologie d'Uppsala, Björn Svedbergh de l'Institut d'Ophtalmologie d'Uppsala). Un tel système résonant est déjà couramment utilisé dans l'industrie 25 et a été décrit pour la première fois par Collins en 1967.

D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description suivante et des figures jointes, données à titre illustratif mais non limitatif.

La figure 1 est une représentation schématique de l'une des deux 30 chambres de mesures constituant le dispositif et montrant une vue en coupe des différents éléments constituant cette chambre.

La figure 2 est une représentation schématique de l'une des deux chambres de mesures constituant le dispositif conforme à la présente invention, cette figure montrant les éléments électroniques de cette chambre et de l'émetteur externe qui lui correspond.

35 La figure 3 représente un type de courbe de fréquence de résonance pouvant être obtenue avec un type de capteur de pression décrit pour chacune des deux chambres de mesures du dispositif.

Il est à noter que, par souci de clarté, les rapports des épaisseurs et dimensions des différents éléments constituant le dispositif n'ont pas été respectés.

En se référant à la figure 1, on peut décrire les différents éléments constituants l'une des deux chambres de mesures constituant le dispositif selon l'invention, situé dans un environnement 1 dont on désire mesurer la pression osmotique due aux molécules d'un encombrement équivalent à celui du glucose. Les deux chambres de mesures étant équivalentes du point de vue de leur fonctionnement, nous nous contenterons de décrire la première d'entre elles qui ne se distingue de la seconde que par les propriétés de la membrane hé miperméable utilisée. Pour cette première chambre de mesures, on a fait apparaître sur la figure 1 les deux parties A et B constituant une vision éclatée de cette chambre de mesures selon un plan de coupe sagittal passant par son milieu. La membrane 20 est de nature hé miperméable au glucose, c'est à dire perméable à l'eau et aux molécules plus petites que le glucose, mais imperméable au glucose. L'épaisseur de cette membrane sera choisie en fonction de sa nature. La cavité 41, usinée par procédé photolithographique (avec attaque chimique au KOH) dans une couche de silicium 40 d'environ 30µm d'épaisseur, représente la chambre interne de mesure de la pression osmotique. Le capteur de pression est constitué de la membrane 10 et de la couche 12 ainsi que de la cavité 11, la membrane 10 étant directement en rapport avec la chambre de mesure interne 41. La membrane 10 est une membrane en silicium dopée p+ d'environ 20µm d'épaisseur, oxydée sur la région périphérique 53, d'une part, et 52, d'autre part, de façon à être soudée par procédé à chaud (bonding process) à 1000°C à la couche 12, respectivement 40. La couche 53 sert également d'isolant entre la membrane 10 et la couche 12 de façon à constituer un condensateur variable. La couche 12, d'environ 60µm d'épaisseur est creusée en son centre, par procédé photolithographique (avec attaque chimique au KOH), de façon à former une cavité 11 d'environ 20µm d'épaisseur en regard de la couche 10.

Cette cavité 11 doit être parfaitement hermétique pour assurer une bonne précision et une faible dérive du capteur de pression avec le temps.

Le capteur de pression fonctionne, dès lors, comme un condensateur variable dont la capacité varie en fonction des déformations de la membrane 10, sous l'effet de la pression régnant dans la chambre 41.

5 De façon à optimiser le rendement de mesure de pression au niveau de la membrane 10 du capteur de pression, la membrane 20 est rigidifiée par une couche 30 réalisée, par exemple, en silicium selon la technique décrite par Gjermund Kittilsland et Göran Stemme (Depart. of Solid State Electronics, Chalmer Univ. of Technology, 10 Gothenburg, Suède) et présentée à Montreux, en Suisse, au congrès "Transducer 89", le 26 juin 1989. Un tel type de couche présente l'avantage de pouvoir être réalisée en silicium sur n'importe qu'elle épaisseur, par conséquent avec un fort coefficient de rigidité, et de disposer de pores de faible diamètre. Ce type de couche est 15 obtenue par soudage de 2 membranes en silicium perforées 31 et 32, les perforations ne se superposant pas et le soudage étant obtenu à chaud (bonding process) grâce à une fine couche d'oxyde de silicium 33 sur les deux surfaces en regards et dont l'épaisseur est parfaitement connue. Cette couche 30 est oxydée en périphérie 51, 20 sur la face en regard de la couche 40, de façon à pouvoir lui être soudée à chaud (bonding process). Une couche de même nature, 35 (constituée de membranes perforées 36 et 37, ainsi que d'une fine couche d'oxyde de silicium 38), peut également être disposée de l'autre côté de la membrane 20.

25 Afin de ne pas obstruer les pores de la couche de rigidification 30 ou 35, d'une part, ni ceux de la membrane 20, une couche de protection biocompatible 60 vient recouvrir l'ensemble du dispositif. Une telle couche devra, notamment, être perméable aux molécules plus petites que le glucose, ainsi qu'au glucose. Il peut, par exemple, 30 s'agir d'une couche de polymère d'acide perfluoro-sulfonique dont la tenue à long terme est excellente en tissus sous cutané. La protection assurée par cette couche est notamment relative aux cellules et aux dépôts tels que la fibrine.

La deuxième chambre de mesure constituant le dispositif est 35 identique à la première chambre de mesure ainsi décrite à la seule différence de sa membrane 20 qui est choisie perméable limite au glucose, c'est à dire qu'elle laisse passer le glucose mais pas les molécules plus grosses que le glucose.

En définitive la taille d'un tel dispositif, comprenant deux chambres de mesures du type décrit, est tout à fait compatible avec son implantation puisque son épaisseur peut être d'environ 300 μ m et ses côtés d'environ 2mm.

5 La figure 2 montre le fonctionnement électronique pour chacune des chambres de mesure du dispositif, basé sur le principe d'un circuit résonant passif de type LC. Le condensateur C est obtenu par le capteur de pression constitué des couches 10 et 12, isolées entre elles par la couche d'oxyde de silicium 53. Tout mouvement de la
10 membrane 10, sous l'effet de variations de pression dans la chambre 41, entraîne une modification de la valeur de C. Ce condensateur étant relié en parallèle avec une self L, toute variation de C entraîne automatiquement un changement de la fréquence de résonance d'après la fonction $f=1/2\pi(LC)^{1/2}$. Cette fréquence de résonance est
15 mesurée à distance par un oscillateur couplé magnétiquement qui convertit la valeur mesurée en pression osmotique dans la cavité 41 et, par différence entre les deux valeurs obtenues au niveau des deux chambres de mesures, en pression osmotique due aux molécules dont l'encombrement est identique à celui du glucose et,
20 par déduction et référence à une valeur de base, en taux de glucose. Cet ensemble électronique externe comprend par conséquent, pour chacune des deux chambres de mesures, un ensemble constitué d'un oscillateur à fréquence variable 5, d'une self L' et d'un détecteur de résonance 6 aux bornes d'une résistance 7, les caractéristiques
25 de résonance pour chacune de ces chambres de mesures étant différentes de façon à pouvoir être analysées depuis l'extérieur sans interférence.

Pour des valeurs courantes de taux de glucose chez un diabétique, pouvant varier entre 0,6 et 3g/l, on peut déduire de la loi
30 de Van't Hoff, relative au calcul de la pression osmotique, les variations de pression osmotique résultantes:

$$\Pi = RT c/M$$

ou Π = pression osmotique, R = constante des gazs parfaits, T = température absolue en K, c = concentration pondérale, M = masse
35 moléculaire, d'où une variation de la pression osmotique due au glucose entre 60 et 300 mmHg. Pour une mesure précise à quelques pour cents, le capteur de pression devra être, par conséquent, d'une sensibilité de l'ordre de quelques mmHg.

Afin de se placer dans les conditions optimales de mesure, fonction des variations physiologiques et des caractéristiques du capteur de pression, on pourra définir une concentration de macro-molécules à placer à l'intérieur de la cavité de mesure de la pression osmotique

5 41. Pour une large plage de mesure et une grande précision, plusieurs chambres de mesures individuelles pourront être utilisées en parallèles pour simuler une seule chambre de mesure du dispositif, chacune de ces multiples chambres de mesures individuelle disposant dans sa chambre de mesure interne d'une
10 concentration différente de macro-molécules. Bien entendu, les fréquences de résonance de chacun des capteurs seront choisies différentes, de façon à pouvoir analyser chacun des capteurs de mesure individuel depuis l'extérieur sans créer d'interférences.

La figure 3 représente un type de courbe de fréquence de
15 résonance pouvant être obtenue à partir du capteur de pression décrit ci-dessus. On peut voir que le maximum de sensibilité est obtenu pour une certaine plage P de variation de pression qu'il convient d'adapter à la plage utile G de mesure du taux de glucose chez le diabétique.

20 Afin de limiter l'interaction entre la membrane biocompatible et le milieu environnant, de façon à augmenter la durée de fonctionnement normale du dispositif, on pourra choisir une localisation particulière de l'implant. Ainsi, la cavité péritonéale, le tissus interstitiel sous-cutané sont, de ce point de vue, des régions
25 plus favorables. La région sous cutanée abdominale, par exemple, pourra être particulièrement indiquée étant donné la facilité et innocuité de l'implantation du dispositif en cet endroit.

Bien entendu et afin d'augmenter la sécurité de la mesure effectuée, plusieurs dispositifs pourront être implantés à un même
30 endroit, ou à des endroits différents, le résultat obtenu n'étant pris en compte qu'en présence d'une bonne corrélation entre les mesures effectuées par les différents dispositifs. Dans ce cas, également, les fréquences de résonance de chacun des capteurs individuels seront choisies de façon à ne pas créer d'interférences.

35 Il convient également de noter que les deux chambres de mesures décrites pour former le dispositif peuvent être réalisées avantageusement dans un même boîtier, voire résulter d'opérations de photolithographie sur un même substrat.

Il est également évident que, selon le type de membrane hémiperméable choisie et, selon sa tenue à long terme, il pourra être nécessaire de mesurer des variations de pression osmotique plutôt que des pressions osmotiques absolues. En effet, seules des 5 membranes totalement imperméable au glucose et exactement imperméable limite au glucose à long terme permettent une mesure absolue de la pression osmotique selon la méthode décrite. Pour des membranes représentants un obstacle plus et moins important au passage du glucose (selon les lois de la diffusion adaptés de Renkin 10 en fonction du diamètre des pores de la membrane), une mesure ne pourra que représenter une différence de pression osmotique par rapport à une valeur de base variable. Aussi, selon la vitesse de passage du glucose pour chacune des membranes, on pourra soit se contenter des caractéristiques spécifiques de ces membranes, soit 15 nécessiter une mesure exacte de la valeur de base à des temps réguliers, par exemple par un prélèvement sanguin.

Un autre intérêt de l'invention est de pouvoir coupler les informations obtenues par le dispositif de mesure directement à une micro-pompe d'insuline, de façon à permettre un ajustement 20 automatique des doses d'insuline à administrer au patient. Un tel système global permettant de constituer un véritable pancréas artificiel.

REVENDICATIONS

1) Dispositif implantable d'évaluation du taux de glucose par mesure de la pression osmotique due au glucose, caractérisé en ce qu'il comprend:

- une première chambre de mesure isolée du milieu environnant par une membrane hémiperméable au glucose, cette première chambre étant en rapport avec un premier capteur de pression, lui même relié à un système électronique permettant d'informer le milieu extérieur à l'organisme de la valeur de la pression mesurée,
- une deuxième chambre de mesure isolée du milieu environnant par une membrane perméable au glucose et imperméable aux molécules plus grosses que le glucose, cette deuxième chambre étant en rapport avec un deuxième capteur de pression, lui même relié à un système électronique permettant d'informer le milieu extérieur à l'organisme de la valeur de la pression mesurée,

15 l'ensemble des deux capteurs permettant, par différence entre les pressions mesurées, d'évaluer de façon précise la pression osmotique due au glucose seul et, par conséquent, le taux de glucose.

20 2) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la membrane isolant la chambre de mesure du milieu environnant est rigidifiée par une membrane perforée ayant une faible élasticité, afin de réduire l'atténuation par cette membrane isolante de la pression régnant dans la chambre de mesure et, ainsi, d'optimiser le rendement au niveau du capteur de pression.

25 3) Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que la membrane perforée servant à rigidifier la membrane isolante est réalisée par des procédés photolithographiques.

30 4) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le capteur de pression est réalisé en silicium par usinage photolithographique.

35 5) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le système électronique relié au capteur de pression est de type passif résonnant LC, dont la fréquence de résonance change en fonction de la pression mesurée, la valeur de cette pression étant déduite par un oscillateur variable couplé magnétiquement et situé à l'extérieur de l'organisme.

6) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que chacune des chambres de mesures contient des macro-molécules dont le taux est choisi en fonction des valeurs de pression osmotique à mesurer et de la plage de fonctionnement 5 optimale du capteur de pression.

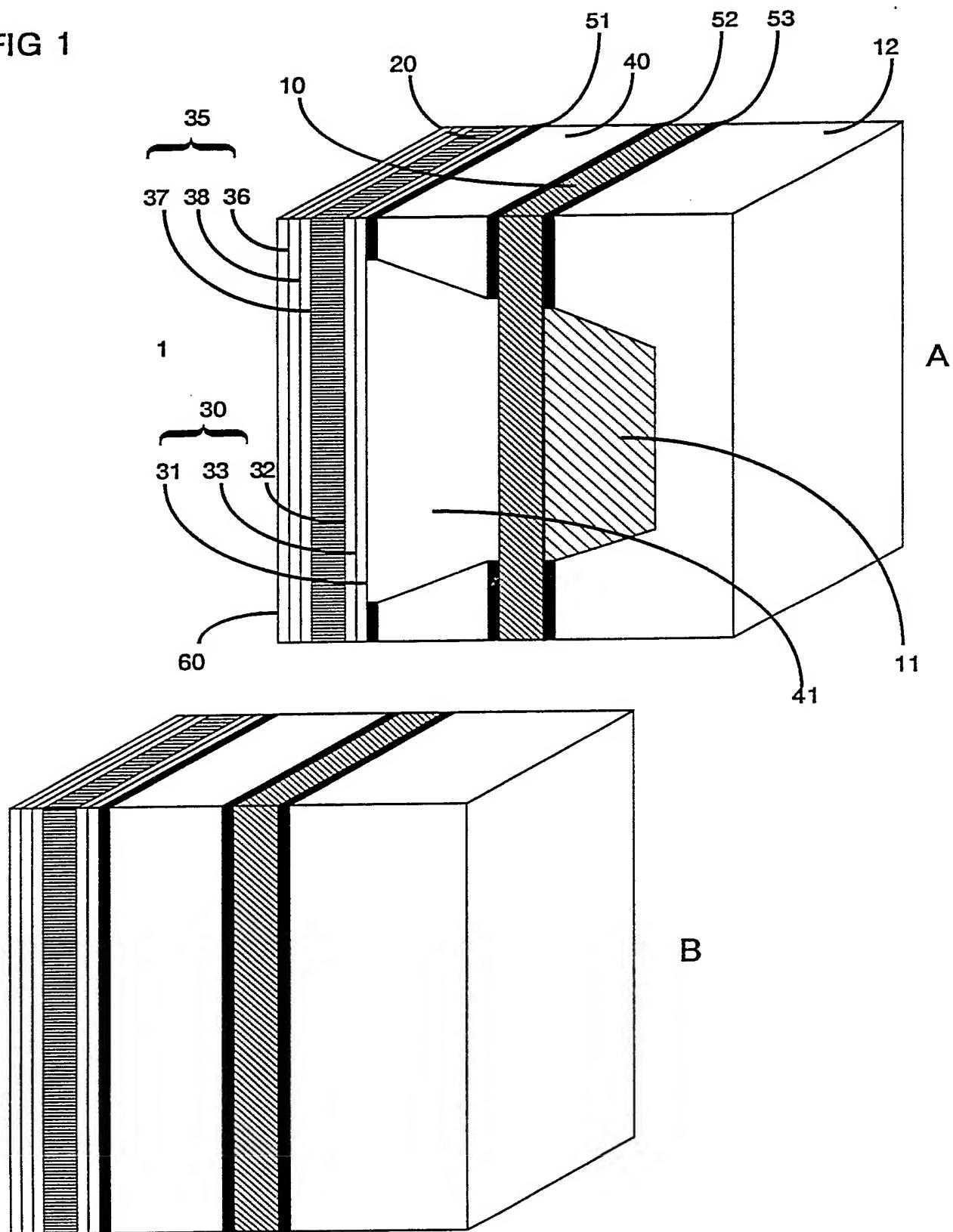
7) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la membrane isolante du milieu environnant est elle même protégée du milieu dans lequel est implanté le dispositif par une membrane biocompatible imperméable aux cellules, mais 10 perméable au moins au glucose et à l'eau.

8) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'implantation du dispositif est réalisée dans le tissus sous-cutané.

9) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, 15 caractérisé en ce que les résultats des mesures effectuées sont transmis automatiquement à une micro-pompe d'insuline, permettant ainsi d'administrer la quantité requise d'insuline et de substituer l'ensemble à une fonction pancréatique normale du malade.

10) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, 20 caractérisé en ce que l'interprétation de la mesure de la pression par le capteur, à un instant donné et dans l'une au moins des chambres de mesures, est faite par rapport à ses variations dans le temps et par comparaison à une base de données établie pour une valeur ou des variations connues de taux de glucose sanguin, cette base de 25 données étant éventuellement réétablie à des intervalles de temps fonction de la nature de la membrane hémipermeable choisie ou du patient.

FIG 1



FEUILLE DE REMplacement

3/2

FIG 2

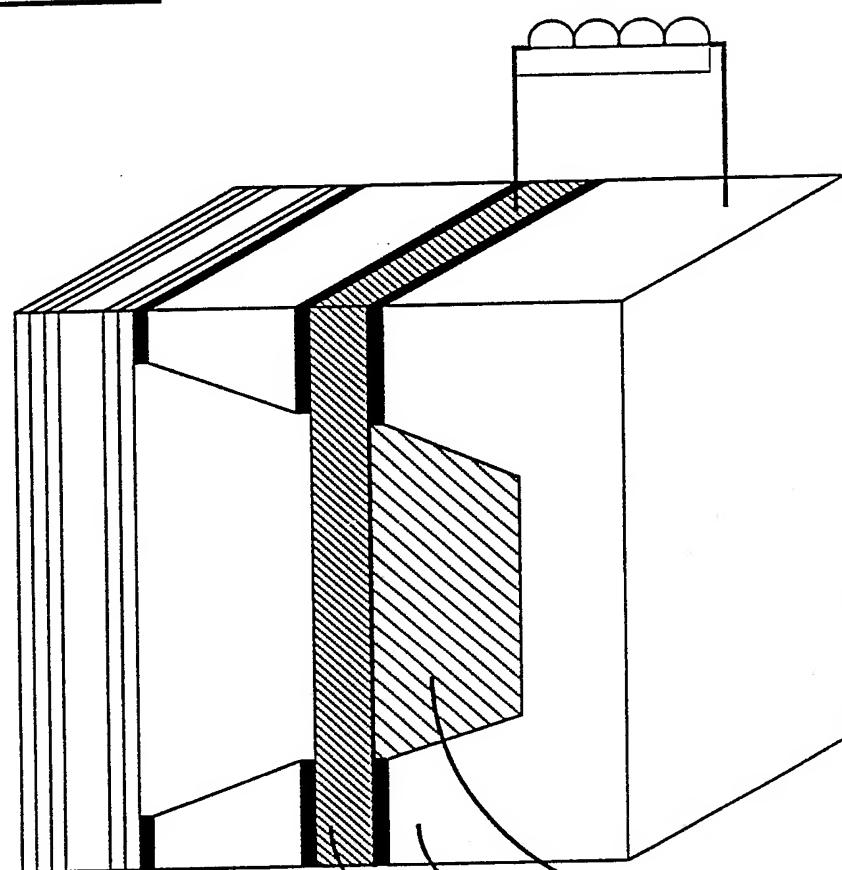
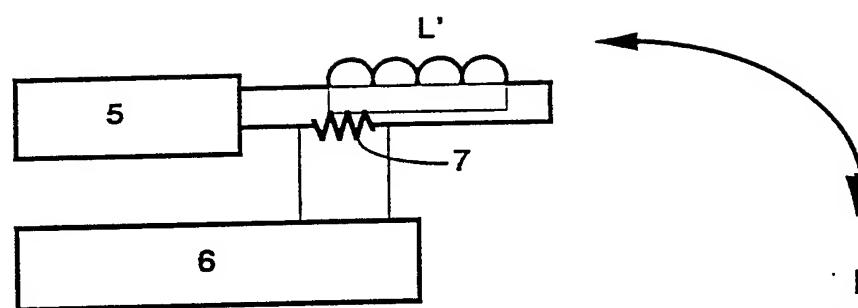
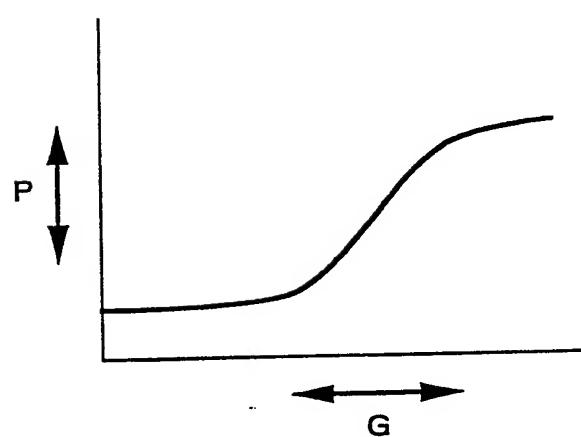


FIG 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/01678

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.⁵ A61B 5/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. ⁵	A61B

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	US, A, 4538616 (R. ROGOFF) 03 September 1985 see column 3, line 4 - column 4, line 68; figures (cited in the application) --	1,2,6-9
X	US, A, 4822336 (J. DI TRAGLIA) 18 April 1989 see column 3, line 6 - column 4, line 17; figures --	1,7-9
A	WO, A, 8101794 (S.P. ASH) 09 July 1981 see page 13, line 28 - page 14, line 13 see page 27, line 28 - page 29, line 25; figures 7,10 --	1,6-9
A	EP, A, 245075 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 11 November 1987 see page 5, lines 12-27 see page 7, line 7 - page 8, line 14 see page 11, line 6 - page 15, line 15 see page 22, lines 2-28; figures -----	1,5-8,10

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international
filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or
which is cited to establish the publication date of another
citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
other means

"P" document published prior to the international filing date but
later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date
or priority date and not in conflict with the application but
cited to understand the principle or theory underlying the
invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention
cannot be considered novel or cannot be considered to
involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention
cannot be considered to involve an inventive step when the
document is combined with one or more other such docu-
ments, such combination being obvious to a person skilled
in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

14 December 1990 (14.12.90)

Date of Mailing of this International Search Report

15 January 1991 (15.01.91)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

PCT/EP 90/01678
SA 40584

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 14/12/90

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4538616	03-09-85	None		
US-A-4822336	18-04-89	None		
WO-A-8101794	09-07-81	US-A-	4403984	13-09-83
		AU-A-	6779481	22-07-81
		EP-A, B	0042431	30-12-81
		GB-A, B	2082331	03-03-82
		SE-A-	8105081	27-08-81
EP-A-245073	11-11-87	US-A-	4703756	03-11-87
		CA-A-	1259657	19-09-89
		JP-A-	63023647	30-01-88

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/EP 90/01678

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 A61B5/00

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸.

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	US,A,4538616 (R. ROGOFF) 03 septembre 1985 voir colonne 3, ligne 4 - colonne 4, ligne 68; figures (cité dans la demande) ---	1, 2, 6-9
X	US,A,4822336 (J. DI TRAGLIA) 18 avril 1989 voir colonne 3, ligne 6 - colonne 4, ligne 17; figures ---	1, 7-9
A	WO,A,8101794 (S.R. ASH) 09 juillet 1981 voir page 13, ligne 28 - page 14, ligne 13 voir page 27, ligne 26 - page 29, ligne 25; figures 7, 10 ---	1, 6-9

⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation où pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 DECEMBRE 1990

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15.01.91

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

RIEB K.D.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ^o	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,245073 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 11 novembre 1987 voir page 5, lignes 12 - 27 voir page 7, ligne 7 - page 8, ligne 14 voir page 11, ligne 6 - page 15, ligne 15 voir page 22, lignes 2 - 28; figures -----	1, 5-8, 10

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

PCT/EP 90/01678
SA 40584

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

14/12/90

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
US-A-4538616	03-09-85	Aucun			
US-A-4822336	18-04-89	Aucun			
WO-A-8101794	09-07-81	US-A-	4403984	13-09-83	
		AU-A-	6779481	22-07-81	
		EP-A, B	0042431	30-12-81	
		GB-A, B	2082331	03-03-82	
		SE-A-	8105081	27-08-81	
EP-A-245073	11-11-87	US-A-	4703756	03-11-87	
		CA-A-	1259657	19-09-89	
		JP-A-	63023647	30-01-88	